

**KLINIKA REHABILITACJI**  
**UNIwersYTETU MEDYCZNEGO W BIAŁYMSTOKU**  
**Uniwersytecki Szpital Kliniczny**  
**ul. M. Skłodowskiej-Curie 24a, 15-276 Białystok**  
**tel.- fax . (85) 7-468-315 cent. Tel. 85/ 7-468-061**  
**Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Anna Kuryliszyn-Moskal**

Białystok, 06.11.2019 r.

**RECENZJA**

**rozprawy na stopień doktora w dyscyplinie nauki o zdrowiu**  
**mgr Agnieszki Pigłowskiej-Juhnke pt. „Sprawność wybranych procesów poznawczych a**  
**doświadczenie bólu u osób z reumatoidalnym zapaleniem stawów”**

Choroby narządu ruchu, charakteryzujące się przewlekłym i postępującym przebiegiem, należą do najczęstszych przyczyn ograniczenia sprawności, prowadzącej w konsekwencji do pogorszenia jakości życia chorych. Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) jest najczęściej występującą zapalną układową chorobą tkanki łącznej o podłożu autoimmunologicznym, która dotyczy około 1-1,5% populacji ogólnej i ok. 400 tysięcy osób w Polsce. Pomimo zastosowania coraz nowocześniejszych metod terapeutycznych, umożliwiających opanowanie procesu zapalnego, zmniejszenie dolegliwości bólowych oraz modyfikację klinicznego przebiegu choroby, poprawa sprawności chorych, warunkująca ich aktywność życiową i funkcjonowanie w społeczeństwie, pozostaje nadal zagadnieniem otwartym, wymagającym opracowania nowych metod diagnostycznych oraz wprowadzenia indywidualnej strategii terapeutycznej.

Opracowanie i wdrożenie strategii „Treat to Target” pozwoliło na stworzenie nowej perspektywy terapeutycznej, obejmującej szereg istotnych, niedocenianych dotąd elementów, takich jak: profilaktyka, edukacja zdrowotna, czy terapia poznawczo-behawioralna, które ukierunkowane są na poszerzenie świadomości i zaangażowanie chorych w procesie leczenia. Podkreśla się także znaczenie współpracy ze specjalistami z innych dziedzin, takich jak: rehabilitacja medyczna, dietetyka, logopedia czy psychologia.

Wyniki ostatnich doniesień wskazują na znaczenie dysfunkcji poznawczej jako jednego z czynników pogłębiających trudności w funkcjonowaniu chorych na RZS.

Jednocześnie podkreśla się rolę terapii poznawczo-behawioralnej w zapobieganiu depresji, zaburzeń lękowych i rozwoju niepełnosprawności.

W świetle przedstawionych problemów, podjęte przez Doktorantkę zagadnienie oceny sprawności wybranych procesów poznawczych w kontekście doświadczania bólu u osób z reumatoidalnym zapalenie stawów jest tematem niezwykle aktualnym i w pełni uzasadnionym. Temat pracy jest nie tylko interesujący i ważny z praktycznego punktu widzenia, lecz także doskonale wpisuje się w obszar zainteresowań klinicznych i osiągnięć naukowych Promotora niniejszej rozprawy doktorskiej.

Przedstawiona do oceny rozprawa obejmuje 107 stron, ma typowy układ zawierający wstęp, cele pracy, materiał i metody badań, wyniki i ich omówienie, dyskusję, wnioski, streszczenie w języku polskim i angielskim, bibliografię, spis tabel i rycin oraz załączniki. Praca została udokumentowana 18 tabelami i jedną ryciną, które ilustrują uzyskane wyniki oraz stanowią uzupełnienie omawianych zagadnień. Autorka korzystała ze 133 pozycji piśmiennictwa, przy czym jedynie 29% pozycji – to prace opublikowane w języku polskim, pozostałe zaś - w języku angielskim.

We wstępie Doktorantka w interesujący sposób wprowadza czytelnika w istotę zagadnień dotyczących epidemiologii, etiologii, kliniki oraz zaburzeń funkcji poznawczych w przebiegu RZS. Opisuje także wpływ innych zmiennych na procesy poznawcze u chorych na RZS, takich jak: choroby sercowo-naczyniowe, depresja, zmęczenie oraz stosowane leki. Na zakończenie wstępu Autorka opisuje wpływ bólu na sprawność poznawczą oraz potencjalne mechanizmy odpowiedzialne za zaburzenia poznawcze związane z bólem.

W części badawczej Doktorantka formułuje założenia i cele pracy, które polegają na ocenie funkcjonowania poznawczego chorych na RZS. Autorka prezentuje cele szczegółowe w formie ośmiu pytań. Doktorantka rozpoczyna od oceny sprawności funkcji poznawczych u osób z RZS, a następnie porównania jej z grupą z RZS i chorobami współwystępującymi. Kolejnym celem szczegółowym była ocena zależności między aktualnym doświadczaniem bólu a wykonaniem testów neuropsychologicznych. Autorka zadaje także pytanie, jak maksymalny ból doświadczany w przebiegu RZS wpływa na sprawność procesów poznawczych, a następnie poszukuje zależności między liczbą zaostrzeń choroby, przebytych operacji oraz wiekiem chorych a funkcjonowaniem poznawczym w wybranych domenach. Ostatnie zagadnienie dotyczy porównania nasilenia objawów depresji u osób z RZS z grupą osób z nadciśnieniem tętniczym.

Materiał i metody badań zostały dobrane właściwie i zgodnie z uznanymi procedurami diagnostycznymi. Ocena sprawności poszczególnych funkcji poznawczych przeprowadzono

za pomocą Automated Neuropsychological Assessment Metrics (ANAM), która była zainstalowana na laptopie HP dm31010ew z oprogramowaniem Windows 7, spełniającym wymogi instalacji ANAM. Metoda ta posiada rekomendacje The American College of Rheumatology jako „złoty standard” w diagnostyce funkcji poznawczych w toczeniu rumieniowatym układowym, a także jest wykorzystywana w licznych badaniach naukowych, publikowanych w recenzowanych czasopismach. Niezmiernie istotne znaczenie praktyczne odgrywa fakt, że uzyskane wyniki omawiano z pacjentem, który otrzymywał zalecenia, psychoedukację i ćwiczenia prokognitywne. Ponadto pacjenci wypełniali Kwestionariusz Depresji BDI Aarona T. Becka i kwestionariusz ankiety. Obok funkcjonalnej oceny lekarskiej oceniano stopień nasilenia bólu za pomocą wizualnej analogowej skali oceny bólu (VAS), szybkość opadania krwinek czerwonych (odczyn Biernackiego – OB) oraz analizowano dokumentację medyczną.

Do przeprowadzenia analiz statystycznych zastosowano program IBM SPSS *Statistic24*. Do obliczeń posługiwano się różnymi metodami statystycznymi w zależności od charakteru zmiennych i normalności rozkładu. Do porównania zmiennych analizowanych w dwóch grupach w układzie zmiennych niepowiązanych wykorzystano nieparametryczny test U Manna Whitney’a. Do analizy korelacji zmiennych zastosowano test korelacji rang Spearmana. Do określenia korelacji między zmienną niezależną – *Rodzaj choroby* – a zmiennymi zależnymi dokonano analizy wysokości siły efektu badanego współczynnikiem korelacji dwuseryjnej Glassa.

Do analizy przeprowadzonych badań zakwalifikowano 124 osoby: 62 pacjentów z RZS i 62 osoby z rozpoznaniem nadciśnienia tętniczego, bez przewlekłego bólu. Ponadto w grupie RZS wyodrębniono dwie podgrupy: osoby z RZS oraz pacjentów z RZS i chorobami współwystępującymi. Do chorób współistniejących należały: nadciśnienie tętnicze (15 osób), choroby serca (7 osób), niedoczynność tarczycy (4 osoby), nadczynność tarczycy (1 osoba), depresja (3 osoby), cukrzyca (4 osoby), choroba z Lyme (1 osoba).

Badania wykonano w grupie osób przebywających na turnusach rehabilitacyjnych w 22. Wojskowym Szpitalu Uzdrowiskowo-Rehabilitacyjnym w Ciechocinku. Kryterium wyłączenia z badań stanowiły następujące czynniki: zdarzenia zdrowotne mogące mieć wpływ na wyniki badań, takie jak: przebyty udar mózgu, przebyty zawał serca, przebyte obrażenia głowy zdefiniowane jako >5 min. utraty przytomności, padaczka, historia zaburzeń uczenia się lub zaburzeń rozwojowych zakłócających samodzielne funkcjonowanie, uzależnienie od alkoholu w wywiadzie, brak zgody na udział w badaniach lub rezygnacja podczas jego trwania. Do kryteriów włączenia należały RZS lub nadciśnienie tętnicze bez

przewlekłego bólu, wiek powyżej 18 lat, minimum podstawowe wykształcenie oraz świadoma, pisemna zgoda na udział w badaniach.

Doktorantka uzyskała pozytywną opinię Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu i zgodę na przeprowadzenie badań.

Wyniki badań zostały przedstawione czytelnie, w formie dobrze przygotowanych tabel. Na podstawie przeprowadzonych badań Doktorantka wykazała, że osoby z RZS cechują się lepszą Orientacją przestrzenną (w odniesieniu do średniego czasu reakcji i wydajności) oraz gorszym Prosty czas reakcji (w odniesieniu do średniego czasu reakcji i wydajności) i Orientacją przestrzenną (w odniesieniu do % poprawnych odpowiedzi), a także gorszym rozwiązywaniem problemów, sprawnością psychomotoryczną lewej i prawej ręki (w odniesieniu do średniego czasu reakcji i liczby naciśnień), jak też trwałością uwagi (w odniesieniu do średniego czasu poprawnych reakcji). Ponadto Doktorantka wykazała umiarkowany wpływ zmiennej niezależnej *Rodzaj choroby* na zmienne zależne takie jak: Prosty czas reakcji, sprawność psychomotoryczna lewej ręki oraz słaby wpływ na pozostałe zmienne jak: Orientacja przestrzenna, Rozwiązywanie problemów, Trwałość uwagi, czy sprawność psychomotoryczna prawej ręki. Ponadto Autorka wykazała, że osoby z RZS w odniesieniu do osób z RZS i chorobami współwystępującymi cechuje lepsza Pamięć bezpośrednia wzrokowo-przestrzenna i Orientacja wzrokowo-przestrzenna zarówno w aspekcie średniego czasu poprawnych reakcji jak i wydajności, a także lepsza elastyczność umysłowa (w odniesieniu do % poprawnych odpowiedzi i wydajności).

Kolejne, ważne spostrzeżenia wynikają z analizy korelacji aktualnego poziomu bólu z wykonaniem testów neuropsychologicznych. Doktorantka wykazała dodatnią słabą korelację aktualnego poziomu bólu z Pamięcią bezpośrednią przestrzenno-wzrokową (w odniesieniu do średniego czasu reakcji), Hamowaniem (% poprawnych odpowiedzi, trafienia) oraz Trwałością uwagi (trafienia). Autorka zanotowała także ujemną korelację z Pamięcią bezpośrednią przestrzenno-wzrokową (w odniesieniu do % poprawnych odpowiedzi i wydajności) oraz Hamowaniem (w odniesieniu do błędów) i Trwałością uwagi (w odniesieniu do trafień).

Następnie Doktorantka analizuje, na ile maksymalny doświadczany ból wpływa na sprawność wybranych procesów poznawczych. Autorka wykazała słabą, dodatnią korelację maksymalnego poziomu bólu z Uczaniem się, Przełączaniem się (% poprawnych odpowiedzi) i sprawnością motoryczną prawej ręki (w odniesieniu do średniego czasu poprawnych reakcji) oraz słabą ujemną korelację z Pamięcią bezpośrednią przestrzenno-wzrokową (w odniesieniu do % poprawnych odpowiedzi) i sprawnością psychomotoryczną prawej ręki (w odniesieniu

do liczby naciśnięć klawisza). Autorka wykazała także, że liczba zaostrzeń choroby słabo i ujemnie koreluje z Odpamiętywaniem (w odniesieniu do % poprawnych odpowiedzi), Pamięcią bezpośrednią przestrzenno-wzrokową (w odniesieniu do wydajności) i Orientacją wzrokowo-przestrzenną (w odniesieniu do % poprawnych odpowiedzi). Ponadto wykazano słabą, dodatnią korelację między liczbą przebytych operacji a Uczaniem się (w odniesieniu do % poprawnych odpowiedzi). Doktorantka wykazała także słabą, dodatnią korelację między wiekiem i Prostem czasem reakcji (w odniesieniu do średniego czasu poprawnych reakcji) oraz słabą, ujemną korelację z Prostem czasem reakcji (w odniesieniu do wydajności), Czasem reakcji w sytuacji przetwarzania informacji, Operacjami matematycznymi dokonywanymi w pamięci oraz Pamięcią bezpośrednią przestrzenno-wzrokową (w odniesieniu do % poprawnych odpowiedzi i wydajności). Ponadto osoby z RZS cechowały się wyższym nasileniem depresji w porównaniu do osób z nadciśnieniem.

W omówieniu wyników Doktorantka podkreśla istotne różnice między chorymi na RZS a osobami z RZS i chorobami współistniejącymi w zakresie wykonania sześciu spośród osiemnastu badanych testów neuropsychologicznych. Należały do nich: Prosty czas reakcji, Orientacja przestrzenna, Rozwiązywanie problemów, Sprawność psychomotoryczna prawej i lewej ręki oraz Trwałość uwagi. Jednocześnie Autorka wykazała umiarkowany wpływ Rodzaju choroby na średnie czasy poprawnych reakcji w zadaniach badających prosty czas reakcji i sprawność psychomotoryczną lewej ręki. Doktorantka wykazała, że chorzy na RZS gorzej wykonywali zadania angażujące czynnik ruchowy w odniesieniu do grupy z nadciśnieniem tętniczym. Ponadto pacjenci z RZS w dłuższym czasie rozwiązywali problemy wymagające zdolności wzrokowo-przestrzennych, przestrzegania zasad, planowania przestrzennego oraz opracowania i realizacji strategii. W tej grupie chorych obserwowano również wydłużenie czasu reakcji na bodziec w zadaniach angażujących przedłużoną koncentrację uwagi. Interesującą obserwacją jest wykazanie zależności między stopniem nasilenia bólu a zadaniem Hamowania czy też wydajnością pamięci bezpośredniej wzrokowo-przestrzennej, wskazujące na spowolnienie reakcji psychomotorycznych i upośledzenie wydajności pamięci. Jednocześnie wraz z nawrotami RZS stwierdzono pogorszenie Pamięci bezpośredniej przestrzenno-wzrokowej, Orientacji wzrokowo-przestrzennej i odroczonego Odpamiętywania. Doktorantka zwraca także uwagę na częstsze występowanie objawów depresyjnych u chorych na RZS oraz wyższe nasilenie depresji w porównaniu do osób z nadciśnieniem.

Doktorantka dokonała szczegółowej analizy wszystkich badanych zmiennych, co upoważnia do stwierdzenia, iż badania zostały przeprowadzone wnikliwie i starannie, a wyniki w pełni upoważniają do wnioskowania.

W dyskusji Doktorantka dokonuje analizy własnych wyników badań w odniesieniu do rezultatów prac innych autorów. Jedyne nieliczne doniesienia dotyczą badań czynności poznawczych w przebiegu chorób autoimmunologicznych. Ze względu na trudności związane z odniesieniem wyników własnych badań do obserwacji innych autorów, Doktorantka prowadzi dalszą część dyskusji w formie rozważań nad wynikami uzyskanymi w obecnej pracy, dokonując próby wyjaśnienia własnych, szczegółowych obserwacji.

Na szczególną uwagę zasługuje opis ograniczeń badania, zawierający autorski komentarz w odniesieniu do zastosowanych testów oraz szereg cennych, praktycznych uwag, dotyczących między innymi wykorzystania komputerowej baterii neuropsychologicznej ANAM. Na zakończenie Doktorantka podkreśla nowatorskie i innowacyjne aspekty pracy, zauważając, że jest to jedno z nielicznych badań oceniających szerokie spektrum domen poznawczych u pacjentów z RZS przy użyciu dwóch różnych prowadzonych komputerowo prób neurofizjologicznych. Istotne znaczenie posiada także liczebność badanej grupy chorych, co sprawia, że praca należy do czołowych opracowań w światowym piśmiennictwie o tej tematyce.

Autorka podsumowuje część dyskusyjną dziesięcioma trafnymi i logicznymi wnioskami, wynikającymi z przeprowadzonych badań. Cennym walorem pracy jest wykazanie różnic w poziomie wykonania testów neuropsychologicznych między grupą chorych na RZS oraz grupą pacjentów z nadciśnieniem tętniczym bez przewlekłego bólu. Chorzy na RZS dłużej wykonywali zadania w testach: Rozwiązywanie problemów, Orientacja przestrzenna, Trwałość uwagi, Sprawność psychomotoryczna i Prosty czas reakcji, a także uzyskiwali niższe wyniki w testach sprawności psychomotorycznej w porównaniu do osób z nadciśnieniem.

Z praktycznego punktu widzenia, istotne znaczenie odgrywa analiza uzyskanych wyników w dwóch podgrupach pacjentów z RZS różniących się obecnością chorób współistniejących. Doktorantka dowiodła, iż chorzy na RZS bez chorób współistniejących uzyskali lepsze wyniki w zakresie pamięci bezpośredniej wzrokowo-przestrzennej, orientacji przestrzennej i elastyczności umysłowej w odniesieniu do osób, u których rozpoznaniu RZS towarzyszyły inne choroby. Także aktualne doświadczenie bólu u chorych na RZS wpływało na hamowanie reakcji poznawczych. Co więcej, stopień nasilenia bólu niekorzystnie wpływał na pamięć bezpośrednią wzrokowo-przestrzenną, czas odpowiedzi w zadaniu Orientacja

przestrzenna i trwałość uwagi oraz sprawność psychoruchową. Doktorantka wykazała także, iż liczba zaostrzeń choroby w przebiegu RZS przyczyniała się do obniżenia sprawności poznawczej w domenach takich jak: Pamięć bezpośrednia przestrzenno-wzrokowa, Orientacja wzrokowo-przestrzenna i odroczone Odpamiętywanie.

Kliniczne znaczenie posiada także ostatni wniosek wskazujący, iż u chorych na RZS częściej występują objawy depresyjne w odniesieniu do osób z nadciśnieniem tętniczym bez przewlekłego bólu.

Problematyka badawcza podjęta przez Doktorantkę jest oryginalna i posiada duże znaczenie praktyczne. Ukazuje bowiem szerokie spektrum zaburzeń w zakresie domen poznawczych u pacjentów z RZS przy użyciu dwóch różnych, prowadzonych komputerowo prób neurofizjologicznych. Dodatkowym, niezwykle istotnym z praktycznego punktu widzenia, walorem pracy jest analiza uzyskanych wyników w dwóch podgrupach pacjentów z RZS różniących się obecnością chorób współistniejących, a także uwzględnienie wpływu aktualnie doświadczanego bólu, stopnia jego nasilenia i przebiegu choroby.

Praca nie budzi żadnych zastrzeżeń merytorycznych, napisana jest poprawną, ładną polszczyzną, w sposób jasny i zwarty, zaś dyskusja przeprowadzona została interesująco i logicznie. Podjęte badania zostały dobrze zaplanowane i zrealizowane za pomocą właściwie dobranych metod i narzędzi badawczych. Prezentacja wyników oraz ich interpretacja wskazują, iż Doktorantka posiada umiejętność planowania zadań badawczych, a następnie ich rozwiązywania. Wnioski odzwierciedlają cele pracy i zostały przedstawione logicznie i czytelnie. Moim zdaniem, wniosek szósty i siódmy są zbyt rozbudowane i powinny zostać sformułowane jako jeden wspólny wniosek. Podobnie, wniosek drugi i trzeci mogłyby zostać przedstawione łącznie.

Dobór piśmiennictwa jest właściwy i aktualny oraz prawidłowo wykorzystany w pracy. Tabele i rycina wykonane są przejrzysto, zgodnie z zasadami obowiązującymi w opracowaniach naukowych.

Z obowiązku recenzenta pragnę zauważyć, że Doktorantka nie ustrzegła się pewnych niezręczności językowych i stylistycznych. W tekście pracy Autorka często stosuje termin „chorzy z RZS” zamiast „chorzy na RZS” (np. na str. 89). Ponadto Doktorantka na str. 66 w 8/9 wersji od dołu pisze „Analiza wysokości siły efektu.....wykazała ....”, lepiej brzmiałoby sformułowanie „Na podstawie analizy statystycznej lub w oparciu o analizę statystyczną ...wykazano...”. Niezręczne jest również sformułowanie ze str. 74 „Dla unaocznienia związku wykładników procesu zapalnego ze sprawnością ... powstała Tabela 14”.

Bibliografia w przedstawionej pracy została uporządkowana alfabetycznie, jednakże numeracja poszczególnych pozycji piśmiennictwa, stosowana w literaturze medycznej, ułatwiłaby czytelnikowi korzystanie z odnośników w tekście.

Powyższe uwagi nie wpływają na wartość pracy, którą oceniam wysoko. Biorąc pod uwagę wartość poznawczą i użyteczną przedłożonej mi do oceny rozprawy, uważam, że praca spełnia wszystkie wymagania merytoryczne i edytorskie stawiane pracownikom na stopień doktora nauk o zdrowiu; wnoszę zatem do Wysokiej Rady Wydziału Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu o dopuszczenie mgr Agnieszki Pięłowskiej-Juhnke do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Prof. dr hab. n. med. Anna Kuryliszyn-Moskal